FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — N° —

# THÈSE

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le jeudi 1er juillet 1909, à 1 heure*

Par **Paul ANTOINE**

Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)
Ex-interne en pharmacie des hôpitaux de Paris
Lauréat de l'Ecole supérieure de pharmacie

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

# TRAITEMENT DU MYXŒDÈME

PAR

## LA MÉDICATION THYROÏDIENNE

*Président :* M. RAYMOND, *professeur.*

*Juges :* MM. ALB. ROBIN, *professeur.*
JEANSELME et RICHAUD, *agrégés.*

PARIS
IMPRIMERIE DES FACULTÉS
A. MICHALON
**10, Rue de Vaugirard, 10** (*près l'Odéon*)
(*Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince*)

1909

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. LANDOUZY. |
| **Professeurs** | MM. |
| Anatomie | NICOLAS. |
| Physiologie | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | GARIEL. |
| Chimie organique et chimie générale | GAUTIER. |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BLANCHARD. |
| Pathologie et thérapeutique générales | BOUCHARD. |
| Pathologie médicale | BRISSAUD.<br>DÉJERINE. |
| Pathologie chirurgicale | LANNELONGUE. |
| Anatomie pathologique | Pierre MARIE. |
| Histologie | PRENANT. |
| Opérations et appareils | HARTMANN. |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET. |
| Thérapeutique | GILBERT. |
| Hygiène | CHANTEMESSE. |
| Médecine légale | THOINOT. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | CHAUFFARD. |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER. |
| Clinique médicale | HAYEM.<br>DIEULAFOY.<br>DEBOVE.<br>LANDOUZY. |
| Maladies des enfants | HUTINEL. |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale | Gilbert BALLET. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER. |
| Clinique des maladies du système nerveux | RAYMOND. |
| Clinique chirurgicale | Pierre DELBET.<br>QUENU.<br>RECLUS.<br>SEGOND. |
| Clinique opthalmologique | De LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | ALBARRAN. |
| Clinique d'accouchements | PINARD.<br>BAR.<br>RIBEMONT-DESSAIGNES. |
| Clinique gynécologique | POZZI. |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON. |
| Clinique thérapeutique | A. ROBIN. |

## Agrégés en exercice.

| MM. | | | |
|---|---|---|---|
| AUVRAY | CUNÉO | LAUNOIS | NOBÉCOURT |
| BALTHAZARD | DEMELIN | LECÈNE | OMBREDANNE |
| BRANCA | DESGREZ | LEGRY | POTOCKI |
| BESANÇON (Fern.) | DUVAL (Pierre) | LENORMANT | PROUST |
| BRINDEAU | GOSSET | LŒPER | RENON |
| BROCA (André) | GOUGET | MACAIGNE | RICHAUD |
| BRUMPT | JEANNIN | MAILLARD | RIEFFEL |
| CARNOT | JEANSELME | MARION | SICARD |
| CASTAIGNE | JOUSSET (André) | MORESTIN | ZIMMERN |
| CLAUDE | LABBÉ (Marcel) | MULON | |
| COUVELAIRE | LANGLOIS | NICLOUX | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MEMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MADAME MACAIGNE

A Monsieur le Docteur MACAIGNE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PARIS
MÉDECIN DES HÔPITAUX

A Monsieur le Docteur Jules VOISIN

MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE ET DU DÉPÔT DE
LA PRÉFECTURE DE POLICE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A Monsieur le Docteur Paul TOUCHARD

CHEF DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES
A LA FACULTÉ DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

# PRÉFACE

C'est avec le plus grand plaisir que nous aimons à évoquer le souvenir des quatre années que nous avons passées, en qualité d'interne en pharmacie, à l'Hospice de la Salpêtrière.

Nous avons eu le bonheur d'y avoir des maîtres tels que le Dr Viron, le Dr Jules Voisin, les professeurs Segond et Raymond qui tous nous ont prodigué les marques de leur bienveillant intérêt.

C'est surtout dans le service du Dr Voisin qu'il nous a été donné de voir les résultats surprenants obtenus, par la médication thyroïdienne, dans le traitement du myxœdème et c'est sur les conseils éclairés de ce maître, que nous avons fait, pendant notre internat, une étude pharmacologique du corps thyroïde. Ce sujet s'est naturellement présenté à notre esprit le jour où, nos études médicales terminées, nous avons dû penser à notre thèse inaugurale.

Nous n'aurions garde d'oublier le concours précieux qui nous a été apporté par notre vieil ami, le Dr Tou-

CHARD, qui a mis à notre disposition les malades de la Clinique Charcot.

Qu'il nous soit permis aussi d'offrir à M. et Mme MACAIGNE l'hommage de notre profonde gratitude : ils nous ont donné mille preuves de leur affectueuse sollicitude et nous ont sans cesse guidé dans le cours de nos études médicales.

M. le professeur RAYMOND, dont nous nous rappellerons toujours les intéressantes cliniques, nous fait aujourd'hui le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse : nous lui adressons, avec tous nos remerciements, l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

# INTRODUCTION

L'histoire du myxœdème remonte à une trentaine d'années seulement : c'est, en effet, en 1873 que William Gull, Ord, Charcot et Morvan décrivirent, pour la première fois, une maladie caractérisée par un œdème dur de la face avec gonflement et déformation des pieds et des mains, lenteur et maladresse des mouvements, asthénie très marquée et affaiblissement intellectuel manifeste.

Cette maladie, que W. Gull n'avait observée que chez des femmes, lui paraissait se rapprocher du crétinisme et c'est pour cela qu'il l'a décrite sous le nom *d'œdème crétinoïde*. « On a certinoïd state supervening in adulte life in women. »

Morvan (de Lannilis), dans une lettre adressée à Charcot, donne, à son tour, une description complète de cette affection et la désigne sous le nom de *myxœdème*.

Enfin, le professeur Charcot fait à la Salpêtrière une magistrale leçon sur cette nouvelle entité morbide

et, voulant surtout mettre en évidence les phénomènes d'épaississement de la peau et de déformation des membres inférieurs, rappelant par leur aspect les pieds des pachydermes, propose le nom de *cachexie pachydermique*.

Les travaux se sont alors multipliés : citons notamment ceux de Goodhart (*Medical Times*, 1880), Ridel-Saillard (1881), Fournier (1882), Hamilton (*Medical Record*, 1882), etc... Ces auteurs contribuèrent à fixer la symptomatologie, mais la pathogénie et le traitement demeuraient en pleine obscurité. Ce n'est qu'en 1883 que Reverdin communiqua à la *Société médicale de Genève* des observations d'opérés de goitre qui présentaient des symptômes en tout semblables à ceux observés chez les myxœdémateux. Dès ce moment, la pathogénie du myxœdème était fixée et les auteurs qui publièrent de nouvelles observations (Kocher, Poncet, Kœnig, Mickulicz) examinèrent l'état de la glande thyroïde et conclurent à l'identité de la *cachexie strumiprive* de Reverdin et de la *cachexie pachydermique* de Charcot.

Les belles recherches des physiologistes ne firent, par la suite, que confirmer cette pathogénie. Les expériences de Schiff (1883), d'Horsley (1886), de Gley (1891), montrèrent que le myxœdème était dû à la suppression totale ou presque totale de la fonction thyroïdienne. Ces mêmes physiologistes prouvèrent expérimentalement qu'on prévenait la cachexie strumiprive chez un animal thyroïdectomisé, en lui greffant sous la peau un fragment de glande thyroïde. Ces faits ne pou-

vaient s'expliquer qu'en attribuant à la glande thyroïde une sécrétion interne capable de détruire des substances toxiques élaborées dans l'économie.

Dès lors, le traitement du myxœdème par le corps thyroïde s'imposait. Ce fut à la greffe qu'on s'adressa tout d'abord, mais les résultats obtenus furent peu encourageants. On tenta alors de substituer à la greffe les sucs thyroïdiens que l'on injecta dans les tissus, puis la glande elle-même administrée en nature ou sous diverses formes pharmaceutiques.

Ces diverses préparations opothérapiques sont loin d'avoir toutes la même valeur. Nous nous sommes appliqué, au cours de ce travail, à mettre en évidence les résultats fournis par chacune d'elles et, à l'aide d'expériences de laboratoire, d'analyses d'urines et d'observations cliniques, à déterminer celles auxquelles il convient d'accorder la préférence.

Nous avons divisé notre travail en quatre parties : la première comporte l'étude de l'urologie et de la toxicité urinaire dans le myxœdème ; la seconde une étude du corps thyroïde au point de vue chimique et physiologique ; la troisième, la pharmacologie et le traitement ; dans la quatrième, enfin, nous avons groupé nos observations.

# PREMIÈRE PARTIE

## I. — LE MYXŒDÈME.

La symptomatologie du myxœdème est trop connue pour qu'il soit nécessaire de la retracer ici. Nous ne nous arrêterons pas davantage à l'anatomie pathologique à laquelle il n'y a rien à ajouter ; pas davantage à l'étiologie qui, par contre, demeure très obscure.

Nous voulons seulement, dans un court aperçu, exposer quelques notions de pathogénie qui contribueront, dans une large mesure, à fixer un traitement rationnel du myxœdème.

La clinique nous enseigne que tous les myxœdémateux ont une température centrale fortement abaissée, des troubles trophiques très accusés, une diminution très marquée de l'intelligence, de la mémoire, de l'idéation, une torpeur physique évidente. Ces malades se plaignent aussi de céphalalgie, de bourdonnements d'oreille et de vertiges ; mais le symptôme le plus frappant est la

cryesthésie généralisée et permanente, plus accusée encore l'hiver que l'été.

Considérés dans leur ensemble, ces différents symptômes nous ont fait envisager le myxœdème comme le résultat d'une intoxication lente et progressive de l'organisme, entraînant des troubles profonds dans la nutrition.

Dans le but de vérifier cette conception, il nous a paru intéressant d'étudier la nature des échanges dans cette maladie et, dans les chapitres qui vont suivre, nous avons consigné les résultats fournis par l'urologie et la toxicité urinaire.

## II. — UROLOGIE.

Le myxœdème étant envisagé comme une auto-intoxication, il serait logique de recourir à une technique permettant de pénétrer dans l'intimité de l'être vivant, et il est probable que les émissions sanguines amèneraient l'expérimentateur à constater des oscillations dans la composition et la toxicité du sérum.

Mais ces émissions comportent d'abord un certain degré de traumatisme et, en second lieu, des circonstances de maladie justiciables de ce procédé, procédé de curation plutôt que d'investigation.

« En définitive, comme il convient de toucher le moins possible à l'organisme, de lui éviter les chocs, les plaies, les déchirures, les pertes d'une humeur quelconque, afin de se rapprocher, autant que faire se peut,

de l'état normal, on est conduit à s'adresser aux émonctoires ; on est amené à juger, en partie, de ce qui se passe à l'intérieur d'après ce qui apparaît à l'extérieur ; on mesure l'activité du foyer, les principes qui l'ont alimenté, en examinant les cendres... Les voies d'élimination sont multiples, mais aucune d'elles ne saurait être comparée au rein, aucun de ces liquides ne peut être mis en parallèle avec l'urine » (Charrin).

Le premier fait qui a frappé tous les observateurs qui ont examiné les urines des myxœdémateux, c'est la diminution notable du volume émis en vingt-quatre heures, phénomène d'autant plus curieux que les échanges par la peau ne se font plus et que, nous le verrons plus loin, la perméabilité rénale est conservée, mais n'oublions pas que chez ces malades la température centrale est fortement abaissée.

Les autres caractères physiques sont peu modifiés sauf la densité et l'acidité qui, dans toutes nos analyses, se sont trouvées sensiblement augmentées.

Si, maintenant, nous envisageons dans leur ensemble les résultats qui nous ont été fournis par nos analyses, nous voyons que :

1° *L'urée est notablement diminuée ;*

2° *L'élimination des chlorures ne s'écarte guère de la normale et reste fonction du régime ;*

3° *Les phosphates, au contraire, sont éliminés en grande abondance ;*

4° *L'acide urique est légèrement au-dessous de la normale.*

Il en résulte une perturbation évidente dans les rapports urologiques, ainsi :

1° *Le rapport azoturique est sensiblement diminué ;*

2° *Le rapport* $\frac{\text{acide phosphorique}}{\text{urée}}$ *est très augmenté ;*

3° *Le rapport* $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ *est également augmenté.*

Enfin, comme élément anormal, nous devons signaler la présence de l'acide oxalique que l'on trouve en abondance, à l'état d'oxalate de chaux, dans tous les sédiments urinaires.

De l'ensemble de ces faits, on peut déduire que le myxœdème mérite d'être rangé dans les affections chroniques par ralentissement de la nutrition. Ce qui en donne la preuve la plus nette, c'est l'abaissement du rapport azoturique (coefficient d'oxydation d'Albert Robin) indiquant que les matériaux azotés sont incomplètement brûlés et traduisant ainsi une vie anaérobie des plus défectueuses.

Notons encore qu'un des éléments les plus indispensables à l'économie, le phosphore, se trouve éliminé en proportion assez élevée, ce qui entraîne fatalement une dénutrition intense, se traduisant par un certain degré d'asthénie chez les adultes et l'arrêt de développement obligatoire chez les jeunes sujets.

Oxydations incomplètes et phosphaturie résument donc la formule urinaire des myxœdémateux (1).

1. Point n'est besoin d'ajouter que, dans toutes nos recherches urologiques, nous avons opéré sur l'urine globale des vingt-quatre heures et que les malades ont toujours été placés dans les mêmes conditions de régime et d'hygiène.

### III. — TOXICITÉ URINAIRE.

Parallèlement à l'analyse des urines nous avons procédé à la détermination de leur toxicité.

Assurément, pour être complet, il aurait fallu « interroger les autres émonctoires ; mais la plupart des autres sécrétions, si on les compare à celle du rein, n'entraînent que de fort minimes quantités de poisons et la supériorité de la voie rénale éclate ainsi avec la dernière évidence ».

La méthode que nous avons suivie est celle qui a été préconisée par le professeur Bouchard. Elle consiste à injecter l'urine dans la veine marginale de l'oreille du lapin. La voie intra-veineuse a été choisie de préférence aux autres (voies hypodermique, séreuse, trachéale, stomacale, etc...) pour cette raison que les matières peccantes arrivent vite et droit aux cellules bulbaires qui tiennent sous leur dépendance le rythme respiratoire et les révolutions cardiaques ; d'autre part, on évite ainsi de multiples causes d'erreur telles que résorption, métamorphoses chimiques des poisons, capables de s'opérer quand on a choisi une autre porte d'entrée.

Mais ce n'est pas tout : une technique rigoureuse s'impose absolument. Il faut injecter des urines fraîches, aseptiquement recueillies, filtrées à la température ambiante et pousser le liquide dans la circulation générale à raison de 5 centimètres cubes par minute. Dans ce but, on peut se servir avec avantage de l'appareil du professeur Roger. On détermine ainsi la quantité d'urine

nécessaire pour amener la mort de l'animal au cours même de l'expérience. L'autopsie est ensuite pratiquée afin de s'assurer qu'il ne s'est pas produit de coagulations vasculaires et que l'animal ne présente pas de lésions anciennes. Le poids du lapin et la quantité d'urine injectée étant connus, il est facile, par un simple calcul, de déterminer la valeur de l'urotoxie et, partant, sachant le poids du malade, son cœfficient urotoxique.

Cette méthode a été vivement critiquée. Il est évident qu'elle ne peut fournir des résultats ayant une valeur absolue; mais quand il s'agit, pour un même sujet, à des moments différents de sa vie (par exemple: avant et après un traitement), d'établir des points de comparaison, elle donne les indications les plus utiles.

Mais avant tout, il faut tabler sur la perméabilité rénale. Or l'anatomie pathologique a montré que le rein n'est touché que dans les cas de myxœdème très anciens ; chez les sujets jeunes, aucun auteur n'a signalé de lésions rénales, ce qui implique une perméabilité normale. Dans ces conditions, les résultats fournis par la toxicité urinaire conservent toute leur valeur.

Quels sont les résultats que nous a donnés cette méthode chez les myxœdémateux? Dans tous les cas, qu'il s'agisse de formes frustes ou de myxœdème congénital typique, nous avons noté une élévation du coefficient urotoxique.

Ces résultats concordent avec ceux que nous a fournis l'analyse chimique de ces mêmes urines. Nous avons vu, en effet, combien était abaissé le taux des oxydations des substances azotées: il n'est pas surprenant

que, dans un organisme où la dépuration est en majeure partie le fait d'une combustion complète de tous les déchets, un ralentissement de ces mêmes oxydations entraîne une élévation du pouvoir toxique de toutes les humeurs et tout particulièrement du sang et de l'urine (1).

1. Sur la nature même de ces poisons nous n'avons fait aucune recherche personnelle ; la question est d'ailleurs complexe, la technique semée de difficultés et les résultats bien précaires.

On ne peut incriminer l'urée (théorie de Wilson), produit de toxicité douteuse et, de plus, éliminé ici en quantité insuffisante ; pas d'avantage l'acide urique (théorie de Gottheiner) qui, bien que produit en plus grande quantité, est généralement bien toléré par l'organisme. De même, on ne saurait rendre seules responsables les matières minérales et particulièrement les sels de potasse (théories de Feltz et de Stadthagen) qui ne sont pas éliminés d'une façon anormale dans le myxœdème. Nous ne croyons pas non plus à l'action des principes colorants (théorie de Thudicum) ni à celle des alcaloïdes signalés par Boinet et Salebert dans l'urine des myxœdémateux, car leur toxicité a été mal établie.

Nous nous rallions plus volontiers aux théories de Schottin et de Voit qui attribuent la toxicité urinaire à des principes azotés d'un degré d'oxydation inférieur, principes plus ou moins bien connus qui sont généralement englobés sous la dénomination de matières extractives. Pour ces auteurs, la diminution de l'alcalinité des humeurs entraîne un ralentissement des oxydations organiques. Il en résulterait « un abaissement dans les échanges et partant, une accumulation des cendres des combustions nutritives, cendres d'autant plus abondantes que le foyer a été plus mal entretenu, peu activé ».

Cette théorie qui, d'ailleurs, n'est nullement en opposition avec celle du professeur Bouchard sur les poisons multiples, nous paraît d'autant plus soutenable qu'elle trouve un appui dans les résultats de nos analyses qui, rappelons-le, montrent une augmentation de l'acidité urinaire et une diminution du coefficient d'utilisation azotée.

Or, « il se peut que, le sang ayant tendance à maintenir sa composition constante, l'accumulation des substances non éliminées par le rein se fasse non dans le sang, mais dans l'intimité des tissus ». Si cette opinion d'Achard et Castaigne est vraie, les principales lésions que l'on observe dans le myxœdème s'expliqueraient simplement par la théorie de l'intoxication. En effet, l'anatomie pathologique nous apprend que le derme des myxœdémateux est infiltré d'un tissu conjonctif en voie de prolifération, de tout point semblable au tissu muqueux embryonnaire. Ne serait-ce pas là le résultat d'un processus irritatif engendré par la présence de poisons qui, produits en grande abondance, ne peuvent être complètement éliminés et sont retenus au sein même de ce tissu?

# DEUXIÈME PARTIE

## I. — DU CORPS THYROIDE

L'organothérapie est une méthode thérapeutique qu remonte à la plus haute antiquité.

Elle y fut en très grand honneur, mais les connaissances incomplètes que les Anciens possédaient en anatomie ne leur permirent d'utiliser qu'un petit nombre d'organes, tels que les testicules, les ovaires, le placenta, le cerveau, la moelle, le foie, la rate, le poumon, le cœur et le sang.

Les connaissances anatomiques et physiologiques définitives sur le corps thyroïde se précisèrent à une époque où justement l'opothérapie se trouvait en pleine décadence ; aussi ce n'est qu'en 1889, sous l'impulsion des théories nouvelles de *Brown-Séquard* sur les sécrétions internes, que ce médicament fit son entrée dans la matière médicale.

Le corps thyroïde existe chez tous les vertébrés, mais

des recherches récentes (Guiart) semblent montrer que son rôle est d'autant plus important que l'on s'élève dans l'échelle zoologique. Il est donc rationnel de s'adresser, pour avoir la glande, aux animaux de grande taille et particulièrement aux sujets d'abattoir. *Bouchard, Charrin, Gley* ont utilisé le cheval ; d'autres le bœuf ou la chèvre.

Mais aujourd'hui, d'une façon presque unanime, c'est au mouton que l'on a recours, parce que ses glandes sont volumineuses et, surtout, parce qu'on le considère comme réfractaire à la tuberculose.

*Gilbert et Carnot* recommandent les animaux jeunes ou adultes à l'exclusion des vieux, leurs organes étant moins toxiques. Nous estimons, d'autre part, qu'il y a intérêt à assister, à l'abattoir, au prélèvement des organes, au moment où l'animal est sacrifié. Cette précaution est d'autant plus nécessaire que, les glandes thyroïdes ayant aujourd'hui une valeur commerciale assez élevée, des bouchers peu scrupuleux lui substituent d'autres organes tels que glandes salivaires, ganglions, déchets musculaires, etc...

## II. — COMPOSITION CHIMIQUE DU CORPS THYROIDE.

La première analyse de cet organe fut faite par *Oidtmann* en 1858, mais d'une façon très incomplète, l'auteur s'étant borné à la détermination de l'eau, des substances organiques et minérales. D'autres auteurs (*Frerichs, Stœdeler*) poussant plus loin leurs recher-

ches en isolèrent la leucine, la xanthine, la sarcine, les acides lactique et succinique ainsi que la cholestérine. Les travaux sur cette question ne furent pas poussés plus loin jusqu'au jour où le corps thyroïde prit définitivement rang comme médicament opothérapique.

A dater de 1895, se succèdent les travaux les plus importants. Notkine isole deux principes albuminoïdes différents : le *thyréoprotéide* et la *tyréoïdine*; le premier aurait une action d'abord excitante puis paralysante et porterait vraisemblablement sur le système nerveux central ; le second, composé d'au moins deux corps albuminoïdes (une globuline et un produit analogue aux enzymes), serait plus toxique encore et produirait surtout des phénomènes d'excitation.

A peu près vers la même époque, Frænkel isole, à son tour, un principe qu'il désigne sous le nom de *thyréoantitoxine* et qui, d'après sa propre description, serait un alcaloïde dérivé de la guanidine.

Quelques années plus tard, Baumann et Roos découvrent un composé organique auquel ils donnent le nom de *thyroïodine* ou *iodothyrine*. C'est un corps remarquablement riche en iode qui se produit comme résidu insoluble de l'action de l'acide sulfurique à 10 0/0 bouillant sur le tissu thyroïdien.

Mentionnons aussi deux bases cristallisées isolées par *Dreschel*, et une série de corps (iodsyntonine, iodalbumose et iodpeptone) retirés, vers la même époque, par *Tambach* en recourant à la digestion pepsique et pancréatique active.

Plus récemment encore, le professeur Armand Gau-

TIER a montré le rôle important joué par des nucléines iodées et arsénicales.

A cette liste déjà longue, nous devons ajouter un groupe plus important, celui des *ferments oxydants*, dont la présence dans le corps thyroïde a été signalée par BOURQUELOT et LÉPINOIS. Ces ferments oxydants ou *oxydases*, pour employer la terminologie actuelle, sont, en réalité, des substances que *Schonbein* a désignées, il y a longtemps, sous le nom de substances excitatrices de l'oxygène (sauerstofferreger) ; elles peuvent produire, au contact de l'air, l'oxydation de certains composés en donnant naissance à des colorations plus ou moins caractéristiques.

D'après le professeur *Bourquelot*, les substances oxydantes, capables de provoquer les réactions colorées dont nous venons de parler, sont nombreuses. Elles ont été rangées par lui en quatre catégories suivant qu'elles agissent directement ou bien en libérant l'oxygène de certaines substances oxygénées pour déterminer des oxydations nouvelles. Les ferments oxydants qui appartiennent au corps thyroïde doivent être rangés dans le dernier groupe de la classification de *Bourquelot*, c'est-à-dire celui des ferments indirects ou anaéroxydases.

Ces oxydases, bien étudiées par *Lépinois*, possèdent les propriétés générales des enzymes : elles sont solubles dans l'eau, précipitables par l'alcool, détruites par la chaleur et non dialysables. Ce sont, en somme, des substances très fragiles, auxquelles il convient, pour conserver toute leur activité, de faire subir le moins de

manipulations possible. Ajoutons que, comme les autres ferments, elles sont susceptibles de produire des réactions intenses relativement à leur masse qui peut être extrêmement faible.

On peut facilement déceler leur présence dans le corps thyroïde en procédant de la façon suivante : une certaine quantité de glande fraîche et finement hachée est mise à macérer dans du sérum physiologique ; au bout d'une heure environ, on prélève, au moyen d'une pipette, une certaine quantité de liquide clair que l'on additionne de 10 gouttes de teinture fraîche de résine de gaïac (teinture obtenue avec la portion de résine soluble dans le chloroforme). On ne constate aucune coloration, mais il suffit d'ajouter quelques gouttes d'eau oxygénée pure à 12 volumes pour voir apparaître une belle teinte bleue. De même, en se servant du phénol pur en solution aqueuse à 2 0/0, employée à volumes égaux avec le liquide organique et additionnée d'eau oxygénée neutre, on obtient, au bout d'une demi-heure, une coloration brune et un précipité brun. L'orthocrésol donne la même coloration. Dans les mêmes conditions, le thymol prend une teinte rose fleur de pêcher et la pyrocatéchine une teinte vieux bordeaux. Enfin l'aniline et la toluidine produisent des matières colorantes allant du jaune clair au jaune brun, attestant ainsi que les amines aromatiques elles-mêmes peuvent être oxydées.

Nous venons de voir que les ferments oxydants du corps thyroïde produisent indirectement des oxydations, grâce à la décomposition de l'eau oxygénée. Des recher-

ches plus complètes (*Guillemonat*), sur le mécanisme de cette réaction, ont montré le rôle important joué par le fer, rôle analogue à celui que M. *Bertrand* attribue au manganèse contenu dans les oxydases du règne végétal. Ce dernier auteur a montré que ce métal, qui n'existe qu'en très petite quantité chez les végétaux, paraît être l'agent réellement actif des oxydases, celui qui fonctionne comme convoyeur de l'oxygène ; son rôle de co-ferment serait à rapprocher de celui que jouent le calcium dans la fermentation pectique, l'acide chlorhydrique dans la digestion pepsique.

### III. — ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA GLANDE THYROIDE.

Les anciens auteurs avaient considéré le corps thyroïde comme une glande normale. Aussi, s'étaient-ils efforcés de lui trouver des conduits excréteurs. C'est ainsi que *Desnouettes*, *Bordet*, *Santorini*, *Water* admettaient l'existence de communications soit avec la base de l'épiglotte, soit avec le foramen cæcum de la langue ; *Vercelloni* les faisait aboutir à l'œsophage.

*Morgani*, *Haller*, *Ruysch* et *Lalouette* combattaient, au contraire, l'existence de canaux qu'ils n'avaient pu voir et montraient que la thyroïde différait très notablement, par sa structure, des glandes ordinaires, car ses éléments n'ont pas de communications les uns avec les autres. Cette conception est devenue classique et la plupart des auteurs contemporains considèrent la glande

thyroïde comme une *glande à sécrétion interne*, c'est-à-dire déversant directement ses produits dans le torrent circulatoire.

Mais, avant d'arriver à cette conception, beaucoup d'autres théories avaient été proposées pour expliquer la fonction de la glande thyroïde. Quelques-unes d'entre elles ne reposent sur aucune donnée scientifique et nous ne les citerons que pour mémoire , d'autres, au contraire, sont plus intéressantes et détiennent même quelques parcelles de vérité.

Nous avons déjà indiqué l'erreur des anciens anatomistes qui, croyant à l'existence de canaux excréteurs, admettaient que la sécrétion de cette glande était destinée à lubrifier les organes voisins.

Le jour où il fut démontré que le corps thyroïde était dépourvu de canaux excréteurs, les théoriciens ne voulurent plus lui accorder qu'un rôle purement mécanique. Nous n'insisterons pas sur l'opinion de *Luschka* qui en faisait un simple coussin élastique séparant les organes du cou. Nous pourrions également passer sous silence l'opinion qui en fait un organe se rattachant, d'une manière intime, à la production de la voix, si le nom de *Hunter* ne s'y trouvait rattaché.

Toutefois, il nous est impossible de ne pas mentionner la théorie qui fait de la glande thyroïde un régulateur de l'irrigation sanguine de la moitié supérieure du tronc et plus spécialement du cerveau, car elle eut de nombreux partisans et fut admise jusqu'à une époque relativement récente.

Mais la théorie la plus ingénieuse est certainement

celle de *Maignien*, qui considère la glande thyroïde comme un modificateur de la circulation cérébrale pendant la période embryonnaire et lui fait jouer, par suite, un grand rôle dans le développement de l'encéphale.

Citons encore la théorie de *Meckel* envisageant la thyroïde comme un organe directement lié aux actes de la vie génitale (menstruation, défloration, grossesse, lactation).

Les théories faisant jouer un rôle mécanique furent définitivement abandonnées le jour où la sécrétion interne du corps thyroïde fut universellement admise; à partir de ce moment, biologistes et cliniciens, sur la constatation des désordres graves occasionnés par la thyroïdectomie, vont s'accorder pour attribuer au corps thyroïde un rôle antitoxique.

Laulanié et Gley montrèrent que la toxicité des tissus, du sang et de l'urine augmentait chez les animaux thyroïdectomisés. Lindmann reconnut que la caféine injectée dans l'artère thyroïdienne est toxique à la dose de 7 centigrammes par kilogramme de chien éthyroïdé alors que, sur un témoin normal, il faut 17 centigrammes pour obtenir les mêmes effets. Ces expériences prouvent nettement le pouvoir neutralisant du corps thyroïde sur les poisons.

Dès lors, les recherches s'orientent vers la détermination des produits qui engendrent le myxœdème et vers la nature des substances destinées à les détruire.

Nous avons déjà mentionné les travaux de Notkine : le corps auquel il donne le nom de *thyroprotéide* provoquerait expérimentalement des troubles analogues à

ceux de la cachexie strumiprive ; ce thyroprotéide serait non pas un produit de sécrétion de la glande, mais un déchet des échanges intra-organiques ; il serait neutralisé par le véritable produit de sécrétion, *la thyréoïdine*. Rappelons encore les travaux de Frænkel qui isole, presque en même temps, la *thyréoantitoxine*, et ceux de Bowmann et Roos qui découvrent la *thyroïdine* ou *iodothyrine* ; ces diverses substances seraient tout à fait comparables physiologiquement à la thyréoïdine de Notkine.

Nous nous trouvons donc en présence de trois corps (thyréoïdine, thyréoantitoxine et iodothyrine) qui ont été successivement considérés comme les principes actifs de la glande thyroïde et qui sont, notons-le, tout à fait dissemblables au point de vue chimique (enzyme, alcaloïde et substance iodée) : on peut juger par là de l'obscurité de la question.

Les recherches modernes, d'ailleurs, ont montré qu'aucune de ces substances ne peut remplacer le corps thyroïde dans le traitement du myxœdème. L'iodothyrine, par exemple, ainsi que le dit *Arthus*, ne saurait être considérée comme la substance spécifique de la thyroïde. Elle n'améliore pas de façon certaine le myxœdème, ce que fait toujours le tissu tyroïdien. La thyroïde ne contient pas toujours de combinaison iodée tout en possédant son pouvoir spécifique sur le myxœdème (un animal dont la thyroïde ne contient pas d'iode n'est pas myxœdémateux ; — un tissu thyroïdien qui ne contient pas d'iode améliore le myxœdème). Chez l'homme, on trouve quelquefois de l'iode dans la thyroïde, en

quantité plus ou moins grande, mais la plupart du temps on n'en trouve ni chez l'adulte, ni chez l'enfant. La thyroïde du chien ne contient généralement pas d'iode, celle du porc, du cheval et du bœuf n'en contiennent que des traces.

Cela étant, n'a-t-on pas le droit de considérer ces substances — jusqu'ici prétendues actives — comme simplement accidentelles? D'ailleurs leur mode de préparation même autorise tous les doutes : n'oublions pas, en effet, que ce sont des réactifs souvent brutaux (acide sulfurique bouillant, alcool fort, soude caustique) qui ont servi à les isoler.

Et, partant, ne serait-il pas légitime de faire une plus large part aux *ferments oxydants*? Ceux-ci existent, en effet, normalement dans le corps thyroïde de l'homme et de tous les vertébrés supérieurs. Ils s'y trouvent, il est vrai, en très petite quantité, mais cela importe peu attendu que, par définition, des traces infimes peuvent transformer des quantités considérables des substances sur lesquels ils portent leur action.

Mentionnons, en passant, que la chimie moderne, dans toutes les branches des sciences naturelles (physiologie, botanique, zoologie, etc...) et dans l'industrie, fait, de jour en jour, une part plus large aux ferments et particulièrement aux oxydases. Toutes les substances organiques, quelle que soit leur nature chimique, sont susceptibles de régresser sous l'influence des ferments propres à chacune d'elles : ainsi, l'amylase transforme l'amidon, l'invertine certains sucres, la trypsine les albuminoïdes, la lipase les graisses, etc...

Ce qui est tout à fait remarquable, dans leur mode d'action, c'est que ces enzymes agissent à la température ordinaire, sans le concours d'aucun réactif, alors que, pour opérer les mêmes transformations, dans les laboratoires, il est indispensable de recourir aux températures élevées et aux agents les plus violents.

Considéré comme organe antitoxique, chargé, comme le foie, de la destruction des poisons, le corps thyroïde ne devrait-il pas ses propriétés à ces ferments oxydants (1)?

L'anatomie nous apprend que c'est un organe extrêmement vascularisé, c'est même de tous les organes de l'économie celui qui semble le plus largement irrigué. L'apport sanguin est réalisé par les deux artères thyroïdiennes supérieures, branches de la carotide externe, les artères thyroïdiennes inférieures, branches de la

1. L'embryologie, pour sa part, donne une grande force à cette hypothèse, Sicard et Enriquez écrivent à ce sujet, dans une récente publication : « Ce rôle physiologique de régulateur des oxydations, dévolu au corps thyroïde, paraît des plus vraisemblables, si l'on songe aux relations anatomiques et embryologiques étroites que cette glande affecte avec l'appareil respiratoire. En d'autres termes, si, chez tous les animaux, le corps thyroïde est annexé à l'appareil respiratoire ; si, d'autre part, la glande thyroïde et le poumon présentent une origine embryologique commune aux dépens d'un même bourgeon, il n'est pas irrationnel d'admettre déjà, *a priori*, que la fonction thyroïdienne se rattache d'une façon étroite à la fonction respiratoire. Dans le même ordre d'idées, une comparaison s'impose. Il suffit de rappeler le rôle important que jouent, vis-à-vis l'une de l'autre, les deux glandes pancréatique et hépatique. Dans notre conception, le corps thyroïde serait annexé à l'appareil respiratoire, comme le pancréas l'est au foie. »

sous-clavière, et par la thyroïdienne moyenne de Neubauer. Les veines, très volumineuses, forment à la surface de l'organe, un plexus considérable et se jettent, les supérieures dans la jugulaire interne, et les inférieures dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche.

Nous avons déjà vu que les ferments oxydants de la thyroïde ont la propriété de décomposer les corps suroxygénés tels que l'eau oxygénée, et de libérer de l'oxygène à l'état naissant. N'est-il pas permis de supposer qu'ils exercent une action semblable sur l'oxyhémoglobine (1)? Nous avons essayé de vérifier ce fait expérimentalement : à une dilution d'hémoglobine, fraîchement préparée, nous avons ajouté quelques gouttes de suc thyroïdien obtenu par l'expression de la glande fraîche à l'aide d'une pince à mors. Nous avons réparti ce liquide dans une série de tubes à essai où nous avons ajouté les réactifs habituels (teinture de gaïac, gaïacol, orthocrésol, thymol, toluidine, etc...).

Nous devons reconnaître que les réactions n'ont pas été nettes, mais qu'elles le sont devenues par addition de quelques gouttes d'eau oxygénée dans chacun des tubes. Faut-il conclure, de ces résultats, à une action nulle de ferments oxydants sur l'hémoglobine ?

Assurément non, et ici, comme pour bien d'autres

1. Vaquez a signalé la diminution du nombre des hématies, la présence de globules rouges à noyau et la diminution de l'hémoglobine. Le myxœdème paraît avoir ainsi un retentissement sur la composition et la structure du tissu sanguin qui, à son tour, comme par un échange de mauvais procédés, aggrave l'insuffisance thyroïdienne.

tentatives, il est impossible de comparer les résultats obtenus *in vitro* à ceux qui se produisent dans les vaisseaux de l'organisme, en présence du sang circulant.

Si cette action des oxydases sur l'oxyhémoglobine pouvait être rigoureusement démontrée, elle suffirait à elle seule à expliquer les fonctions antitoxiques de la glande thyroïde. En effet, dans cet organe, vascularisé d'une façon si intense, la proportion considérable d'oxygène actif, sans cesse libéré, suffirait à la destruction complète des nombreux poisons de l'organisme (1) et,

1. Dans la première partie de notre travail, nous avons signalé l'élévation de la toxicité urinaire et nous l'avons envisagée comme la conséquence de l'insuffisance des oxydations organiques.

Il nous a paru alors intéressant de rechercher directement sur l'urine d'un de nos myxœdémateux, les modifications que pourrait produire une oxydation énergique, réalisée dans des conditions telles qu'elle n'apporte aucune perturbation notable dans sa composition chimique. Pour cela nous avons opéré de la façon suivante : à 150 centimètres cubes d'urine, dont la toxicité a été mesurée préalablement, nous avons ajouté 50 centimètres cubes d'eau oxygénée neutre et concentrée par la congélation à 30 ou 40 volumes ; puis nous avons favorisé la décomposition complète de cette eau oxygénée par l'addition de 30 grammes de bioxyde de manganèse granulé et stérilisé à l'étuve. Au bout d'une demi-heure, lorsque toute effervescence a disparu, nous avons filtré et procédé à la détermination du coefficient urotoxique. Dans ces conditions, toutes proportions gardées, nous avons, pour ce coefficient, noté une diminution de près de moitié. Sans avoir une valeur absolue, cette expérience n'apporte-t-elle pas un argument de plus en faveur de cette nouvelle théorie du myxœdème ?

en particulier, de ceux qui engendrent le myxœdème.

Tant que les recherches, dans cette voie, ne seront pas poussées plus loin, cette conception restera une simple vue de l'esprit, mais qui, logique et rationnelle, nous paraît devoir être placée au premier plan.

# TROISIÈME PARTIE

## PHARMACOLOGIE ET TRAITEMENT

Les notions fondamentales sur la composition chimique et la physiologie de la glande thyroïde étant établies nous sommes en mesure de faire, dans un premier chapitre, une étude critique complète des diverses méthodes de traitement qui ont été préconisées ; dans un second chapitre, nous tracerons quelques règles fondamentales pour l'institution d'un traitement basé sur les données fournies par l'urologie et la toxicité urinaire.

## CHAPITRE PREMIER

A. — **La greffe.** — Ce fut *Horsley* qui, en 1890, proposa le premier la greffe du corps thyroïde.

*Schiff*, cependant, avait, dès 1884, montré, expérimentalement, que l'ablation du corps thyroïde présentait moins de danger si l'on transplantait la glande extirpée dans la cavité abdominale. Mais c'est au *professeur Lannelongue* que revient le mérite d'avoir publié la première observation de greffe chez l'homme. *Kocher*, *Merklen*, *Walther*, etc., publièrent à leur tour des observations analogues.

Dans toutes ces observations, on note une amélioration rapide mais passagère. Tous les auteurs modernes, s'accordent pour admettre que cette amélioration est due à la résorption du tissu thyroïdien par l'organisme et que, si théoriquement les greffes sont possibles, pratiquement elles n'ont jamais été réalisées. Ajoutons que, le fussent-elles, ce que nous savons de l'anatomie de la thyroïde autorise à penser que son rôle physiologique se trouverait singulièrement amoin-

dri, attendu que, dans ces conditions nouvelles, elle serait certainement privée de la riche vascularisation qu'elle possède à l'état normal.

B. — Les sucs thyroïdes. — Rapidement abandonnée, la méthode des greffes avait cependant eu l'avantage de montrer que la résorption de la glande produisait la régression des accidents du myxœdème. De là à l'emploi des sucs thyroïdiens il n'y avait qu'un pas, il fut vite franchi : *Brown-Séquard* venait précisément de montrer les résultats surprenants obtenus par les injections de suc testiculaire. Ce fut *Pisanti* qui conçut, le premier, l'idée de cette médication ; *Vassal, Gley* firent, sur ce point, les premiers essais expérimentaux. Les premières applications à l'homme sont dues à *Murray* (1891) et, depuis cette époque, les observations se sont multipliées.

Les préparations destinées à être injectées soit par la voie hypodermique, soit par la voie intra-veineuse (1), sont de simples macérations dans des véhicules très variés (eau salée, chloroformée, alcoolisée, glycérinée, etc...), le plus souvent additionnés d'antiseptiques (naphtol, thymol, etc...).

Ces macérations doivent être suffisamment prolon-

1. Dans ce groupe, abstraction faite du mode d'administration, méritent d'être rangées, d'une part, les préparations obtenues en solubilisant l'organe par la digestion artificielle soit au moyen de la pepsine (Baumann), soit avec la pancréatine (Catillon), soit par la papaïne (Dastre et Floresco); d'autre part, la liqueur obtenue par macération dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique, neutralisée ensuite par la soude et soumise à la dialyse (procédé Gilbert et Carnot).

gées (12 à 24 heures) et sont exposées ainsi à être ensemencées par des microbes divers. Il est vrai que, le plus souvent, elles ont été additionnées d'antiseptiques, mais ceux-ci sont-ils sans inconvénients sur les principes actifs? D'autre part, tout autre mode de stérilisation est condamnable pour les mêmes raisons ; la filtration même par la méthode de d'*Arsonval* sous pression d'acide carbonique n'est pas un procédé à recommander, attendu que la bougie de porcelaine retient en grande partie les substances actives.

La pratique de ces injections a, de plus, montré la fréquence des accidents septiques qui leur était imputables.

C. — **La glande fraîche.** — L'ingestion de la glande fraîche a été préconisée par le Dr *Owitz* (de Copenhague) en 1892. Employée ensuite en Angleterre par *Fox, Mackenzie,* puis en France par *Pierre Marie, Brissaud, Voisin,* etc., cette méthode ne tarda pas à révéler ses bons effets.

On pouvait craindre que la digestion n'altérât les principes actifs : il n'en est rien et les faits l'ont surabondamment démontré. Actuellement, l'accord est unanime pour la considérer comme le procédé de choix, toutes les fois qu'elle est possible.

Deux principales objections peuvent toutefois être faites à cette méthode.

D'abord, cette ingestion de corps tyroïde frais ne va pas sans causer, chez certains malades, une répugnance invincible. On a beau s'ingénier à masquer sa saveur en le mélangeant, finement haché, à de la con-

fiture ou à du bouillon, ou bien encore, en l'enrobant entre deux feuilles de pain azyme, les observations sont nombreuses qui montrent que les médecins ont dû recourir à une des préparations pharmaceutiques que nous étudierons tout à l'heure.

D'autre part, le corps tyroïde frais ne peut être donné aux malades dans toutes les localités, soit que les bouchers des petites villes ou des campagnes ne connaissent pas cet organe, soit qu'ils le livrent falsifié ou altéré.

Ajoutons encore que ce procédé ne permet pas une posologie exacte, attendu que le poids des lobes est extrêmement variable et que les doses de un ou deux lobes par jour qui ont été conseillées nous paraissent beaucoup trop élevées; nous aurons l'occasion de revenir sur ce point.

D. — La glande désséchée. — Les deux arguments que nous avons opposés à la méthode précédente ont poussé les thérapeutes à s'adresser aux préparations officinales, préparations que l'on peut diviser en deux groupes suivant qu'elles renferment simplement des principes actifs (?) ou bien la glande entière desséchée.

Des premières nous n'avons rien à ajouter à ce que nous avons dit déjà dans un précédent chapitre : nous avons suffisamment insisté sur l'ignorance où nous sommes des véritables principes actifs, très complexes, et que l'on n'aurait d'ailleurs aucun avantage à séparer. Ces raisons deviennent encore plus saisissantes si l'on compare le corps thyroïde à l'opium, par exemple, à propos duquel, l'expérience a montré l'intérêt que l'on

a à administrer cette drogue sous une forme se rapprochant le plus possible de l'état naturel. N'est-il pas surabondamment démontré que chacun de ses alcaloïdes, pourtant bien connus, administré seul ou associé, est loin de produire un effet comparable à celui de l'opium brut ou de son extrait?

Quant aux préparations de glandes desséchées, elles offrent assurément des avantages au point de vue de la conservation et de la facilité avec laquelle on les fait accepter par les malades les plus difficiles, mais de graves critiques s'adressent à la plupart d'entre elles.

En général, elles ont été obtenues à l'étuve ; or l'influence de la température est mal connue et on ignore encore quelle limite exacte il importe de ne pas dépasser pour éviter la destruction des ferments et la coagulation des matières albuminoïdes. On opère bien, il est vrai, à une température relativement basse qui ne dépasse généralement pas 40° mais qui a pour conséquence aussi d'entraîner une dessiccation un peu longue: l'organe pulpé reste exposé longtemps au contact de l'air et il y a toute chance pour qu'il s'y produise des oxydations sans doute préjudiciables à l'activité du produit. Ces préparations ont, en outre, l'inconvénient, par suite de la fusion des graisses, de rancir assez rapidement, ce qui leur donne une odeur très désagréable.

Il est nécessaire d'ajouter aussi que la longueur des manipulations et la température favorable aident au développement des microorganismes. Lanz (de Berne), Sabrazès (de Bordeaux) ont ensemencé divers milieux

de culture avec les produits de plusieurs maisons de droguerie pharmaceutique de France et de l'étranger : toutes les cultures ont été positives. Ces agents pathogènes, véritable danger par eux-mêmes, décomposent au surplus les matières organiques et donnent naissance à des ptomaïnes dont on sait la nocuité.

Bien plus encore, ces préparations, quelles soient spécialisées sous la forme de poudre, capsules, comprimés ou tablettes chocolatées, sont préparées longtemps à l'avance, vieillissent chez les commissionnaires et droguistes, et il n'est pas extraordinaire que, dans ces conditions, elles puissent entraîner des accidents comparables au botulisme.

Pour ces multiples raisons, on voit la préférence qu'il convient d'accorder à la dessication par le vide sulfurique, seul procédé permettant d'opérer à la température ordinaire et à l'abri de l'air, conditions des plus favorables, sinon indispensables, pour conserver au produit son maximum d'activité.

La méthode est classique, inutile alors de la décrire dans ses détails ; elle est, de plus, pratique puisqu'il suffit de disposer d'une petite trompe métallique et d'une cloche à vide, outillage peu coûteux et que possèdent aujourd'hui beaucoup d'officines.

Voici maintenant quelques détails sur la façon d'opérer : les glandes thyroïdes sont débarrassées avec beaucoup de soin des débris de muscles et de cartilages qui les accompagnent ; ainsi décortiquées elles sont ensuite fendues au bistouri, opération qui permet de découvrir

des kystes (1) qui se rencontrent dans 50 0/0 d'entre elles ; on n'utilise, naturellement, que les glandes saines, on les hache finement et on étend, très également et en mince couche, la pulpe obtenue dans des couvercles de boîtes de Pétri.

On porte ceux-ci sous la cloche, au-dessus d'un cristallisoir renfermant de l'acide sulfurique bouilli et on fait le vide à quelques millimètres : on arrête alors et on laisse la dessication se poursuivre d'elle-même ; elle n'exige pas plus de huit à dix heures et a pour résultat de faire subir aux produits une perte de poids de 75 0/0. Finalement on détache très facilement des boîtes de Pétri, des galettes cassantes qui ont conservé la couleur primitive de la pulpe et que l'on met aussitôt en pilules.

La formule définitive que nous avons adoptée est la suivante :

| | |
|---|---|
| Corps thyroïde desséché (quantité correspondante à 20 grammes d'organe frais dépouillé) ; soit environ. | 5 grammes. |
| Sucre en morceaux . . . . . | 3 — |

1. Il nous a paru intéressant de faire une étude bactériologique et histologique de ces kystes. Avec notre excellent maître le Dr Macaigne, professeur agrégé à la Faculté, nous avons entrepris une série de recherches. Nous avons suivi la technique habituelle : nos coupes et nos ensemencements ont donné des résultats absoluments négatifs. Une analyse chimique sommaire du contenu de ces kystes nous a révélé la présence de substances grasses pouvant faire penser à une dégénérescence granulo-graisseuse.

Gomme adragante pulvérisée . . . 2 grammes.
Charbon végétal pulvérisé . . . . 4 — 
Sirop simple . . . . . Q. S.
pour 100 pilules.

(Primitivement nous ajoutions une faible quantité de benzonaphtol, 0,01 par pilule ; nous avons reconnu, par la suite, l'inutilité de cette addition).

Les galettes sont pulvérisées avec le sucre, on tamise avec soin, on incorpore la gomme et le charbon et on fait, avec le sirop, une pâte plutôt molle que l'on divise rapidement en 100 pilules.

Celles-ci sont alors distribuées dans des boîtes de Pétri et portées à leur tour sous la cloche à vide où elles se dessèchent parfaitement. Elles sont enfin enrobées avec soin au tolu, au benjoin et mastic, au gluten ou à toute autre substance servant aux enrobages et conservées en flacons secs et bien bouchés.

Ces pilules, qui sont rigoureusement dosées et correspondent sensiblement à leur poids de corps thyroïde frais, peuvent se conserver indéfiniment sans altération (1) ; ajoutons que la formule que nous avons don-

1. D'une façon générale, pour ce qui concerne l'essai et la diagnose des diverses préparations thyroïdiennes, nous croyons qu'il suffit de faire l'épreuve sur l'eau oxygénée en présence de la teinture fraîche de résine de gaïac, comme indicateur, ou mieux encore, ainsi que le recommande Lépinois, de mesurer le volume d'oxygène dégagé dans un uréomètre d'Yvon.

Les épreuves que nous avons faites sur nos pilules nous ont montré qu'elles n'avaient rien perdu de leur activité même au bout de 3 années.

née plus haut peut être utilisée avec n'importe quel produit opothérapique (1) et que c'est la seule qui permette d'administrer ces médicaments sous la forme se rapprochant le plus de leur état naturel.

1. Pour les malades du service de notre maître le professeur Segond nous avons préparé, par le même procédé, des pilules d'ovaires de brebis qui ont donné aussi de très bons résultats.

## CHAPITRE II

Sous l'influence de la médication thyroïdienne (1), l'amélioration porte à la fois sur tous les symptômes qui constituent le syndrome du myxœdème : si on veut bien parcourir nos observations, on se rendra compte que la nutrition, si profondément altérée dans cette maladie se modifie dès les premiers jours. La température centrale s'élève, le pouls s'accélère, les urines deviennent abondantes et l'équilibre dans les chiffres fournis par les analyses ne tarde pas à se rétablir. Ajoutons que les œdèmes disparaissent, les poils et les ongles repoussent, les mouvements deviennent plus vifs et plus précis et une activité cérébrale nouvelle remplace la somnolence.

1. Certains thérapeutes, s'inspirant des travaux des physiologistes sur le rôle des thyroïdes et des parathyroïdes, ont cru devoir conseiller, dans certains cas, l'emploi des préparations obtenues avec l'une ou l'autre de ces glandes. Nous pensons que, tant que la question ne sera pas plus avancée, il conviendra d'administrer l'organe total.

Mais, à côté de ces avantages, la méthode présente des inconvénients et même des dangers sur lesquels il convient d'insister. Ces accidents sont aujourd'hui connus sous le nom de *thyroïdisme :* ils consistent en accélération, faiblesse, instabilité du pouls, céphalalgie, courbature, augmentation du nombre des respirations, troubles gastriques, nausées, diarrhée, excitation nerveuse, insomnie et éruptions cutanées. Ces accidents que l'on désigne à tort sous la seule dénomination de thyroïdisme relèvent en réalité les deux causes bien différentes : les uns sont incontestablement dus aux principes actifs, et ceux-là méritent le nom de thyroïdisme ; les autres proviennent de l'altération des préparations employées et relèvent du botulisme.

Quelles règles convient-il de suivre pour éviter ces accidents ? Pour ce qui concerne les premiers, nous estimons qu'il y a avantage à recourir à des doses beaucoup plus faibles que celles qui sont généralement employées. Il ne faut pas oublier, en effet, que le corps thyroïde est un médicament extrêmement actif et toxique même à doses élevées : son action se porte alors particulièrement sur le cœur et se traduit par de la tachycardie violente, des crises d'angine de poitrine, des syncopes qui peuvent se terminer par la mort ; on en connaît plus d'un exemple. De plus, le poison thyroïdien, tout comme la digitale, a des effets accumulatifs et on a vu survenir des accidents mortels plusieurs jours après la cessation du traitement.

En raison de l'activité de cette médication, il sera prudent de commencer par de petites doses qu'on élé-

vera progressivement ; il ne faudra pas hésiter à interrompre le traitement, à la moindre alerte, et ne pas oublier qu'en pareil cas, le pouls sera le meilleur guide.

Des doses de 20 à 50 centigrammes, suivant l'âge, nous paraissent suffisantes, mais demandent naturellement à être continuées plus longtemps. Nous sommes ainsi, avec beaucoup d'autres, partisan d'une ration d'entretien ; n'oublions pas, en effet, qu'une fois la démyxœdémisation obtenue, des récidives se produisent, à des intervalles plus ou moins éloignés, qui nécessitent la reprise du traitement thyroïdien qui doit être continué ainsi toute la vie.

Quant aux accidents de botulisme, ils nous paraissent facilement évitables par l'emploi du corps thyroïde procuré dans le plus grand état de fraîcheur ou, à défaut, des pilules dont nous avons donné, plus haut, la formule.

Les analyses d'urine nous ont montré que le myxœdème est manifestement caractérisé par une déperdition considérable des phosphates. Il est donc de toute évidence qu'on devra rendre à l'organisme cet élément si indispensable à la nutrition, surtout chez les jeunes.

Nous estimons qu'il convient de compléter la médication opothérapique par un traitement phosphaté suivi. Aux enfants, on donnera, avec avantage, le biphosphate de chaux sous la forme de sirop iodotannique phosphaté (Codex, 1908) ; aux adultes les phosphates de soude et de potasse sous la forme d'un vin tonique dont on trouvera la formule à l'observation III.

Sous l'influence de cette médication combinée, la croissance fait des progrès rapides qui se traduisent, par de véritables douleurs osseuses, des courbatures, de l'élévation thermique ; ces accidents, qui parfois simulent l'ostéomyélite de croissance, ne durent pas et s'amendent beaucoup plus vite que lorsqu'on a recours à la médication thyroïdienne seule.

Ajoutons que, dans certains cas particuliers, le médecin pourra s'il le juge nécessaire, associer, aux phosphates, sans le moindre inconvénient, l'arsenic ou le fer, dans les préparations ci-dessus indiquées.

Nous avons dit aussi que tout semblait concourir à faire entrer le myxœdème dans le groupe des affections par ralentissement de la nutrition. Les moyens curatifs qui ont été conseillés dans celles-ci deviennent donc applicables au myxœdème.

Les agents physiques (exercice modéré, cure de plein air, bains d'eau salée, frictions à l'alcool, massage, etc...) entre autres, sont à conseiller et, en facilitant une oxygénation plus complète des tissus, accélèrent les échanges, relèvent le coefficient azoturique et diminuent la toxicité des urines.

On sait qu'une fraction des principes nocifs de la sécrétion rénale vient de l'intestin. On admet que l'antisepsie du tube digestif, en restreignant les fermentations figurées, atténue cette nocuité.

L'emploi du lait est absolument indiqué : il favorise la diurèse, le lavage des systèmes, et réduit les déchets et les germes intestinaux.

Les fermentations du tube digestif sont, pour une partie, sous la dépendance de la nourriture introduite. On agira donc sagement en intérdisant l'usage de certaines viandes, mollusques ou crustacés, celui des charcuteries, poissons, gibier, fromages faits, conserves, etc...

Un peu d'antisepsie intestinale est également à recommander : on s'adressera de préférence à des substances bactéricides, insolubles, administrées par fractions. Le benzonaphtol, le bétol, le salol sont au nombre de ces dernières.

Le jeu des autres appareils devra aussi être surveillé, particulièrement celui des émonctoires, de façon à ne pas surcharger la voie urinaire.

Le foie, qui semble au-dessous de sa tâche (diminution de l'urée, exagération de la toxicité de l'urine, glycosurie alimentaire signalée par quelques auteurs) devra être stimulé. Pour cela, on pourra administrer aux malades,d'une façon intermittente, de faibles doses de calomel, bicarbonate de soude, etc...

Nous savons que la diurèse est largement favorisée par l'usage du lait ; mais si, dans certains cas, elle se montrait insuffisante, on n'hésitera pas à recourir aux diurétiques tels que : uva-ursi, queues de cerise, stigmates de maïs, etc...

En somme, « il faut s'efforcer de ne rien ajouter de nuisible, pendant que l'on tente de transformer, d'annuler, d'atténuer, d'éliminer les poisons retenus dans l'économie ».

# QUATRIÈME PARTIE

## OBSERVATIONS

*La littérature médicale est riche en observations sur le myxœdème ; nous n'y avons pas puisé et n'avons retenu des nôtres que celles qui, personnelles ou inédites, nous ont paru les plus intéressantes.*

### Observation I

(Prise dans le service de M. le Dr Jules Voisin).

T... Louise, âgée de 18 ans, entre dans le service le 30 octobre 1900.

La mère est morte du choléra ; le père était alcoolique. L'enfant a été placée en nourrice à 1 an. Elle avait alors le ventre ballonné et un facies révélant l'idiotie. On lui donnait des légumes, des potages, des œufs et aussi du vin auquel elle semble avoir pris goût. En somme, première alimentation tout à fait défectueuse.

C'est une naine. Sa taille est de 84 centimètres et on la pren-

drait pour une enfant de 4 ans si le visage n'indiquait pas un âge plus avancé. Son poids est de 18 kgr. 500. L'enfant présente une abondante sécrétion séborrhéique et la tête aplatie est recouverte de croûtes épaisses sur une large surface que circonscrit une couronne de rares cheveux. Ces cheveux bruns roussâtres sont durs et secs, leur implantation s'étend sur les parties supéro-latérales du front qui, par suite, semble plus étroit.

La tête, assez grosse, semble écraser un cou extrêmement court ; la palpation révèle l'absence de corps thyroïde.

Les sourcils sont rares, les yeux anormalement écartés et la distance qui les sépare semble agrandie par suite de l'effondrement de la cloison du nez. Le nez est complètement privé de racine et surgit brusquement, comme une pyramide, à quelques millimètres au-dessus de la ligne qui joint les angles internes des yeux. Les lèvres sont grosses, renversées, écartées l'une de l'autre, ce qui contribue à donner au visage son aspect d'idiotie

Le maxillaire inférieur porte une double rangée de dents. La mâchoire supérieure présente aussi quelques dents supplémentaires. Toutes sont cariées. Ces deux rangées de dents sont celles des deux dentitions. La seconde dentition de l'enfant est très en retard.

Ce qui frappe surtout, dans l'ensemble du corps, c'est l'aspect œdématié de toutes ses parties et l'on songerait volontiers à l'anasarque des albuminuriques. Mais, si l'on déprime la peau avec le doigt, on voit que la trace de la dépression (godet) ne persiste pas et disparaît dès qu'on retire celui-ci. Le tissu cellulaire est considérablement épaissi et on observe des bourrelets aux poignets, le cou-de-pied est gonflé et la peau des mains est sèche. La face est blafarde, terreuse, les paupières gonflées ferment l'œil à demi. La peau du thorax, de l'abdomen et des

membres est lisse et brillante. Toutes les saillies osseuses ou plis articulaires disparaissent par le fait du myxœdème qui aplanit tout.

Les doigts sont gros et courts ; immédiatement au-dessous des seins, une sorte de dépression circulaire donne l'apparence du thorax bilobé. Le myxœdème masque les côtes. On observe un commencement de hernie ombilicale. Le ventre est considérablement ballonné. Le développement du thorax et le météorisme font ressembler le tronc de l'enfant à une outre ou à un œuf énorme. Il n'y a pas de poils au pubis et aux aisselles malgré l'âge de la malade ; les seins sont à peine marqués.

Les organes génitaux attirent surtout l'attention. Les grandes lèvres et le clitoris font ressembler la vulve à un appareil d'enfant mâle. Le clitoris, terminé en pointe et œdématié, ressemble absolument à une verge d'enfant ; les grandes lèvres gonflées pendent comme des testicules, et ce qui complète l'illusion, c'est le clitoris anormalement long qui cache la fente de la vulve. Les petites lèvres sont rudimentaires ainsi que l'hymen.

La fesse droite porte la cicatrice d'une eschare ; le dos est couvert de poils bruns roussâtres.

La langue est molle, épaisse et gêne le passage de l'air, ce qui fait que la malade ronfle de temps en temps.

La malade ne marche pas, ne parle pas, ne semble reconnaître personne, ne peut manger seule, souille son lit d'urine et d'excréments. Elle crie, pleure, rit parfois en voyant rire les personnes qui sont autour d'elle ; son amusement consiste à agiter sa main qu'elle fait passer devant ses yeux. Elle est manifestement idiote.

12 *novembre* 1900. — La malade est soumise au traitement thyroïdien : elle prend 1 gr. 50 de corps thyroïde frais de mou-

ton, en deux fois. On donne la même dose les jours suivants jusqu'au 18 décembre.

15 *décembre* 1900. — On note, sans y attacher trop d'importance, une éruption acnéique sur le tronc et les membres. Cette éruption d'abord discrète, évolue le lendemain soir et devient scarlatiniforme, augmentant d'intensité jusqu'au 17 au soir. Suppression du corps thyroïde.

19 *décembre* 1900. — La malade présente encore de la rougeur des mains et des pieds, la desquamation commence. Des progrès se sont accomplis : la malade mange un peu toute seule, elle tient bien son verre et le porte elle-même à sa bouche. Elle reconnaît les personnes qui sont autour d'elle, mais elle est toujours craintive et ne parle pas encore.

Elle continue à aller sans cesse en s'améliorant et le 3 *janvier* 1901, nous la trouvons assise sur son lit, serrant contre elle sa poupée qu'elle défend vivement ; elle mange seule et plus proprement. Elle sourit quand on lui parle et observe toutes les personnes qui entrent dans la salle. Elle ne présente presque plus d'œdème et son ventre n'est plus ballonné.

5 *janvier* 1901. — On reprend le traitement thyroïdien. La malade prend 0 gr. 75 de glande fraîche.

6 *janvier* 1901. — Même traitement, on s'aperçoit que la malade est plus agitée, le pouls est à 128 et la température à 38°.

9 *janvier* 1901. — La malade est moins agitée, mais la température est encore à 38°, bien que le traitement ait été supprimé depuis le 7 janvier. On observe des rougeurs sur les membres, rougeurs suivies de desquamation deux ou trois jours après.

Le traitement est repris à dose moins élevée (35 centigr. par jour) du 18 janvier au 26 janvier. La malade présente simplement un peu d'agitation.

Il est repris à dose encore plus modérée le 5 février (35 centigr. tous les deux jours) et est continué ainsi jusqu'au 30 mai, époque à laquelle on observe une desquamation.

Depuis 1901, la malade est allée sans cesse en s'améliorant; mais elle présente assez fréquemment des récidives (environ tous les deux ou trois mois)qui ont nécessité la reprise du traitement; ajoutons que, pendant les périodes de chaleur, vu l'impossibilité où on s'est trouvé d'avoir des glandes fraîches, on lui a donné du corps thyroïde desséché, sous forme pilulaire, et, chaque fois, les résultats ont été très satisfaisants.

Nous avons eu l'occasion de revoir la malade, ces temps derniers, après huit années de traitement. Nous avons constaté, avec satisfaction, qu'elle ne présentait relativement que très peu de stigmates de myxœdème : elle a maintenant assez de cheveux pour pouvoir faire une natte, les dents ont repoussé et sont relativement belles, les seins se sont développés, le pubis est couvert de poils et, depuis trois ans, elle a des règles normales. Cependant, au point de vue de l'intelligence, elle n'a pas fait de progrès bien manifestes : elle sait manger seule, mais on est encore obligé de l'habiller. Elle est toutefois affectueuse et sait témoigner de la reconnaissance aux personnes qui s'occupent d'elle.

### Observation II

(Due à l'obligeance du Dr A. Jacquot).

Il s'agit d'une petite malade âgée de 6 ans, Georgette A..., issue d'une mère bien portante et d'un père présentant un certain degré d'éthylisme. Elle a deux sœurs plus âgées qui n'ont rien présenté d'anormal jusqu'ici.

L'enfant, née à terme, a fait ses premiers pas à 13 mois et s'est très bien développée jusqu'à 4 ans 1/2. A ce moment, sans cause appréciable, on a remarqué un arrêt dans son développement. Elle n'a plus grandi, d'après ce que raconte sa mère, et est devenue taciturne, ne s'intéressant plus à rien.

La malade nous est présentée, pour la première fois, au mois d'octobre 1907. Nous constatons que la face est bouffie, le teint terreux et les yeux excavés ; le cuir chevelu est couvert de squames d'eczéma et les cheveux sont rares et durs ; le ventre est étalé (ventre de batracien) ; les membres sont courts et incurvés ; sa taille est de 82 centimètres ; les organes génitaux présentent les malformations classiques.

L'analyse des urines, pratiquée alors, donne les résultats suivants :

| | |
|---|---|
| Volume en 24 heures. . . . | 280 cmc. |
| Densité. . . . . | 1032 à + 15° |
| Urée . . . . . | 2 gr. 60 |
| Acide urique. . . . . | 0,065 |
| Chlorures. . . . . | 4.20 |
| Phosphates. . . . . | 0.72 |
| Coefficient urotoxique. . . . | 0,670 |

Nous instituons le traitement suivant : tous les jours, pendant quinze jours consécutifs, 1 gramme de corps thyroïde frais à prendre en deux fois.

Le neuvième jour, l'enfant a de la température (38°6), un pouls à 124 ; elle est grognon, s'agite et pleure et nous notons en même temps une éruption scarlatiniforme. Ces accidents nous obligent à interrompre le traitement.

Dix jours après, nous observons une amélioration sensible la peau se desquame et l'intelligence paraît s'éveiller ; en même temps la température devient normale.

Nous laissons la malade au repos jusqu'au mois de décembre. A ce moment nous lui donnons, chaque jour, dix tablettes de thyroïdine (dose équivalente à 1 gramme de corps thyroïde frais). Le douzième jour, nous sommes obligé d'interrompre le traitement à cause d'une nouvelle éruption polymorphe, sans qu'il nous soit donné de constater une amélioration aussi évidente qu'après l'administration de corps thyroïde frais. L'examen des urines, pratiqué avant et après ce traitement, révèle des modifications insignifiantes dans les échanges. Nous renonçons donc à cette médication.

Dans les premiers jours de février 1908, nous administrons de nouveau du corps thyroïde, sous forme d'extrait glycériné à 1/5, à raison d'une cuillerée à café par jour en deux fois. Le troisième jour, nous suspendons le traitement, la malade présentant un état saburral très marqué, une diarrhée très abondante, des vomissements répétés, de l'agitation et de l'insomnie.

Après un nouveau repos d'un mois, le 15 mars 1908, nous remettons l'enfant au corps thyroïde frais, en ayant soin de diminuer la dose (75 centigrammes par jour en deux fois). Le dixième jour, nouvelle éruption, nouvelle suspension du traitement.

Nous revoyons la malade quelques jours après et nous notons une amélioration sensible : l'enfant marche seule, répond mieux aux questions qu'on lui pose et commence à articuler ses mots.

Au mois de juillet, nous constatons une récidive et nous redonnons du corps thyroïde, aux mêmes doses qu'au mois de mars. Nous sommes obligé d'arrêter le traitement au bout de

deux jours : notre malade présente, en effet, des troubles gastro-intestinaux très accusés. Nous demandons à voir les glandes thyroïdes telles qu'elles ont été livrées par le boucher et nous constatons qu'elles sont altérées, ce qui n'est pas surprenant avec la période de chaleurs et d'orages que nous traversons.

Après vingt jours de repos, nous faisons examiner les urines ; voici les résultats de cette analyse :

| | |
|---|---|
| Volume en 24 heures. . . . . | 420 cmc. |
| Densité . . . . . | 1030 à + 15° |
| Urée . . . . . | 3 gr. 70 |
| Acide urique. . . . . | 0,085 |
| Chlorures. . . . . | 4,50 |
| Phosphates . . . . . | 0,46 |
| Coefficient urotoxique . . . . | 0,590 |

Nous prescrivons le traitement suivant :

1° Les cinq premiers jours, une pilule de corps thyroïde desséché dans le vide d'après les indications de M. Antoine (soit la dose correspondant à 0 gr. 20 de corps thyroïde frais) ; les cinq jours suivants, deux pilules et, à partir du onzième jour, trois pilules par jour.

2° A chaque repas, une cuillerée à dessert du sirop suivant :

| | |
|---|---|
| Arséniate de soude . . . . . | 0 gr. 10 |
| Biphosphate de chaux. . . . | 20 grammes |
| Sirop iodotannique. . . . . | Q.S. pour 1/2 litre |

3° Matin et soir, frictions sur tout le corps avec de l'eau de Cologne.

Nous arrêtons ce traitement après le vingtième jour sans avoir

constaté le moindre accident, ni du côté de la peau, ni du côté de l'appareil digestif.

L'analyse des urines est faite de nouveau et donne les chiffres suivants :

| | |
|---|---|
| Volume en 24 heures. . . . . | 540 cmc. |
| Densité . . . . . | 1026 à + 15° |
| Urée . . . . . | 5,90 |
| Acide urique. . . . . | 0,12 |
| Chlorures. . . . . | 4,60 |
| Phosphates . . . . . | 0,51 |
| Coefficient urotoxique . . . . | 0,480 |

Nous revoyons l'enfant au mois d'août, quinze jours après la cessation du traitement : l'amélioration est plus notable encore, l'œdème a presque totalement disparu, la peau s'est assouplie, elle est plus moite, les cheveux ont poussé et l'enfant a beaucoup grandi (taille actuelle : 90 centimètres). Elle est gaie, très éveillée et parle d'une façon intelligible.

Quatre mois après, nous constatons que notre malade va en s'améliorant et nous la considérons comme guérie, à la condition de la soumettre à un traitement d'entretien bien régulier.

### Observation III

(Due à l'obligeance du Dr A. Jacquot).

Au mois de septembre 1908, Pierre W..., 25 ans, se présente à notre consultation pour des troubles nerveux.

Dans le passé de notre malade, nous ne notons aucune affection sérieuse.

Père bien portant ; mère un peu nerveuse.

Très mondain jusqu'il y a deux mois, aimant sortir et aller en soirées, ce jeune homme a assez brusquement changé ses habitudes en même temps que son caractère s'est modifié : il est devenu mélancolique, inquiet, obsédé par l'idée de tomber malade.

Il nous raconte que, depuis quelque temps, sa figure et son cou ont enflé et, bien qu'il ait pris deux numéros au-dessus de sa pointure habituelle, son faux col le gêne encore. Ses paupières sont lourdes au réveil ; il lui semble qu'il ait un masque sur la figure. Il se plaint aussi d'avoir constamment froid, surtout aux jambes.

De plus, il est fatigué au moindre effort, il a de la difficulté à s'exprimer, sa parole est lente et pénible.

A l'examen physique, il nous est facile de constater une bouffissure bien apparente des téguments de la face du cou. La peau est sèche et rugueuse ; sa température axillaire est de 36°5 ; son pouls à 72.

L'examen des réflexes montre une diminution bien marquée.

Les urines sont analysées et fournissent les renseignements suivants :

| | |
|---|---|
| Volume en 24 heures. . . | 1.350 cmc |
| Densité . . . . . | 1.027 à + 15° |
| Urée . . . . . | 16,10 |
| Acide urique. . . . . | 0,48 |
| Acide phosphorique . . . | 2,80 |
| Chlorures . . . . . | 15,60 |
| Acidité en $P^2 O^5$. . . . . | 2,05 |
| Coefficient azoturique. . . | 0,76 |
| Coefficient urotoxique. . . | 0,640 |

Nous conseillons le traitement suivant :

1° Les huit premiers jours, deux pilules de corps thyroïde (formule de M. Antoine) ; les huit jours suivants, trois pilules ; les quinze jours suivants, quatre pilules.

2° Au début de chaque repas, un verre à liqueur du vin composé suivant :

| | |
|---|---|
| Arséniate de soude . . . . . | 0 gr. 20 |
| Teinture de noix vomique. . . | ââ 5 grammes |
| Teinture d'éc. d'or. amères . . | |
| Phosphate de soude. . . . . | ââ 15 grammes |
| Phosphate de potasse . . . . | |
| Sirop de sucre . . . . . | 100 grammes |
| Vin de Banyuls, quantité suffisante pour 1 litre. | |

3° Frictions à l'alcool tous les matins, à l'aide du gant de crin.

Nous revoyons le malade un mois après : il est devenu méconnaissable, l'œdème a complètement disparu, il n'est plus gêné par ses anciens faux cols, sa peau est redevenue souple et lisse et il n'a plus cette impression de masque qui lui était si pénible.

La température axillaire s'est relevée (37°4), la sensation de froid a disparu, le pouls est à 86. La parole est aisée et le malade a retrouvé sa gaîté.

L'analyse des urines cadre avec ces résultats. Voici les chiffres qu'elle nous fournit :

| | |
|---|---|
| Volume en 24 heures . . . . . | 1.800 cmc. |
| Densité. . . . . | 1.022 à + 15° |
| Urée. . . . . | 22,40 |
| Acide urique. . . . . | 0,46 |

| | |
|---|---|
| Acide phosphorique. . . . . | 2,10 |
| Chlorures . . . . . | 14,80 |
| Acidité en $P^2 O^5$ . . . . . | 1,75 |
| Coefficient azoturique . . . . . | 0,88 |
| Coefficient urotoxique. . . . . | 0,490 |

Nous avons eu l'occasion de revoir ce jeune homme au mois de février dernier et nous l'avons trouvé en parfait état de santé.

### Observation IV

(Prise à la clinique Charcot, service de M. le professeur Raymond).

Clémence S.... est entrée à la clinique Charcot le 8 avril 1903. Elle était âgée alors de 19 ans.

Père mort jeune de la tuberculose pulmonaire.

La mère a disparu en abandonnant l'enfant qui a été élevée par les grands-parents.

Cette malade est entrée à la clinique avec tous les signes du myxœdème. Elle a été traitée au début par le corps thyroïde frais, à raison de 1/2 lobe tous les jours ; des accidents se sont produits, à plusieurs reprises, qui ont nécessité l'interruption du traitement.

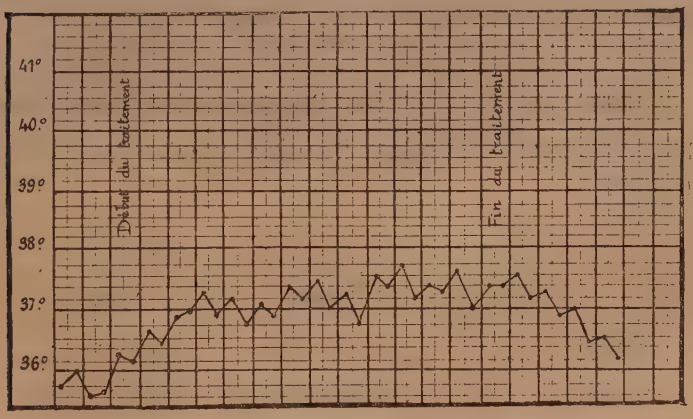
La malade s'est trouvée améliorée physiquement au bout de quelques mois ; la croissance a fait des progrès notables et, probablement sous cette influence, elle a fait de la scoliose qui est encore visible à l'heure actuelle.

Au point de vue intellectuel, elle est restée un peu arriérée. Elle sait s'habiller et manger seule, mais elle ne s'intéresse pas beaucoup aux choses qui l'entourent.

Tous les deux mois environ, elle est sujette à des récidives : elle grossit, devient oppressée et asthénique ; on la remet au traitement thyroïdien et, au bout de trois semaines, elle se trouve de nouveau améliorée.

Dans ces dernières années, vu les difficultés que l'on a eues à se procurer du corps thyroïde frais, on a été obligé de lui administrer des tablettes de thyroïdine à raison de quatre par jour (dose correspondant à 40 centigr. de corps thyroïde frais).

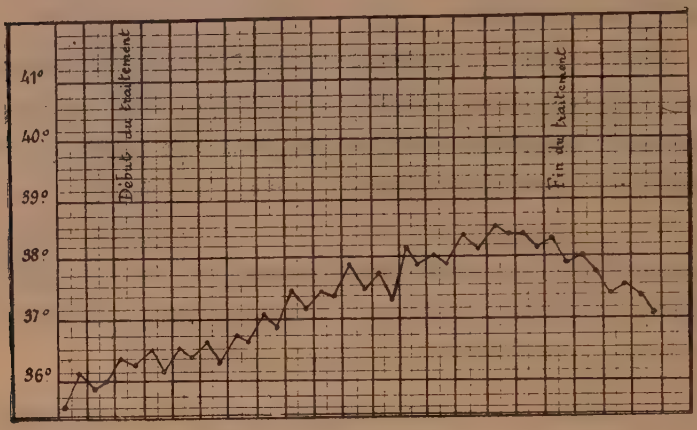
Nous avons suivi la malade à partir du mois de mars, au moment où elle venait d'avoir précisément une nouvelle récidive. Elle a été soumise au traitement indiqué plus haut et nous avons relevé la courbe de la température (courbe n° 1).




Le 2 mai, à l'occasion d'une nouvelle rechute, nous lui avons administré nos pilules, à raison de une les cinq premiers jours, deux les cinq suivants et ensuite trois ; nous avons cessé le quinzième jour.

Si nous comparons la courbe relevée lors de ce dernier traitement avec la première, il est facile de juger que ce second traitement s'est montré singulièrement plus actif. Quant au pouls,

il s'est déplacé parallèlement à la température et nous avons cru inutile d'en reproduire les courbes.




D'autre part, au cours de cette dernière épreuve, nous n'avons pas négligé de faire l'analyse des urines, avant et après le traitement.

| | Avant | Après |
|---|---|---|
| Volume. . . . . | 950 cmc. | 1.200 |
| Densité. . . . . | 1.029 à + 15° | 1.024 à + 15° |
| Urée. . . . . | 16,80 | 19,20 |
| Acide urique. . . . | 0,46 | 0,45 |
| Acide phosphorique. . | 2,40 | 2,10 |
| Chlorures. . . . . | 9,10 | 8,70 |
| Acidité en $P^2O^5$. . . | 1,95 | 1,60 |
| Rapport azoturique. . | 0,82 | 0,86 |
| Rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ | $\frac{1}{36}$ | $\frac{1}{42}$ |

| | | |
|---|---|---|
| Rapport $\frac{\text{ac. phosphorique}}{\text{urée}}$ | $\frac{1}{7}$ | $\frac{1}{9}$ |
| Coefficient urotoxique. . | 0,620 | 0,530 |

Ce tableau comparatif nous permet d'apprécier les bons effets du traitement du myxœdème par les pilules que nous préconisons et qui se trouvent confirmés par l'excellent état où se trouve actuellement notre malade.

## CONCLUSIONS

1° Les renseignements fournis par l'urologie et la toxicité urinaire, nous font envisager le myxœdème comme une affection propre à être rangée dans le cadre des maladies par ralentissement de la nutrition et où l'auto-intoxication joue un rôle prépondérant; nous en voulons pour preuves la phosphaturie caractérisée, l'abaissement du coefficient azoturique et l'augmentation manifeste de la nocuité des urines.

2° Au nombre des principes actifs dont la présence a été signalée dans le corps thyroïde, nous pensons qu'il convient de placer au premier plan les ferments oxydants. Ce que nous savons de la riche vascularisation de la thyroïde et de l'action des oxydases sur les corps suroxygénés, tels que l'oxyhémoglobine, nous permet de supposer que, grâce à cette glande à sécrétion interne, l'économie a à sa disposition une source suffisante d'oxygène naissant, pour se débarrasser, par combustion, des poisons multiples qui engendrent le myxœdème.

3° Etant donné que les principes actifs du corps thyroïde sont complexes, mal connus et sûrement fragiles, nous estimons qu'il est préférable d'administrer la glande fraîche toutes les fois que cela sera possible et, à défaut, les préparations obtenues à l'aide de la dessiccation à froid par le vide sulfurique.

4° Pour éviter les accidents de thyroïdisme, il conviendra de recourir à des doses faibles mais longtemps continuées.

5° Comme adjuvant susceptible de parer à la déperdition des phosphates, on doit prescrire le biphosphate de chaux chez l'enfant, et les phosphates alcalins chez l'adulte.

6° A ce traitement médicamenteux, il sera bon d'ajouter les prescriptions hygiéniques et le régime diététique dont nous avons fixé les règles.

---

Vu : le Président de la thèse
RAYMOND

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie
L. LIARD

# BIBLIOGRAPHIE

## I. — Traités généraux.


Albarran. — Exploration des fonctions rénales.

Baillarger et Krishaber. — Art. *Crétinisme* in Dict. Dechambre.

Charrin. — Poisons de l'organisme.

Comby. — Traité des maladies de l'enfance.

Gautier (Armand). — Traité de Chimie biologique, 1897.

Hutinel. — Art. : *Myxœdème*, in Grancher et Comby, tome III.

Jeanselme. — Sémiologie de l'urine, *in* Brouardel et Gilbert. Tome V.

Robin (Albert). — Traité de thérapeutique appliquée fasc. 1.

Richaud. — Précis de thérapeutique, 1908.

Souques. — Art. : *Myxœdème*, in Charcot et Bouchard, t. X p. 542 et suiv.


## II. — Articles de journaux et publications diverses.


Abelous. — Congrès de méd. de Montpellier, 1898.

Antoine (Paul). — *L'Union pharmaceutique*, juin 1901.

Arthus. — Précis de Physiologie, 1908.

Ballet. — *Progrès médical*, 1880.

Béclère. — *Soc. méd. des Hôp.*, 1894.

Bertrand. — *Bull. Soc. chir.*, t. XVII, page 619, 1896.

Blaise. — *Arch. de Neurologie*, 1882.

Bouchard. — *Mercredi médical*, 1892.

Brissaud. — *Cong. des aliénistes et neurologistes* de Bordeaux, 1895.

Brissaud et Souques. — *Mercredi médical*, 1894.

Briquet. — *Presse médicale*, 1898.

Chantemesse et Marie. — *Soc. méd. des Hôp.*, 1894.

Charrin. — *Soc. de Biologie*, 1895.

Chassevant. — *Presse méd.*, 1896.

Combe. — *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1895 et 1897.

Dastre et Floresco. — *Soc. de Biol.* (mars et juillet 1897).

Dreyfus-Brissac. — *Soc. méd. des Hôp.*, 1894.

Dyck Duckworth. — *The Lancet*, 1880.

Ewald. — XIV^e^ Congr. all. de Wiesbaden.

Francotte. — *Bull. Soc. méd. mentale* Belgique, 1892.

Frænkel. — Cub. med. Vienne, 1895.

Gilbert et Carnot. — Cong. de méd. de Montpellier, 1898.

— Œuvre médico-chirurgicale, 1898.

Gimeno. — *Medica pratica*, 1889.

Gley. — *Soc. de Biologie*, 1892-1893-1894-1895-1906.

Gull. — *Trans. of. the clin. Soc.* of. London, 1873.

Hartmann. — *France médicale*, 1884.

Horsley. — *Brit. med. journal*, 1885.

Hertoghe. — *Bull. Acad. Roy. de Belgique*, 1889.

Kornfelmacher. — *Wien. Klin. Wochens*, 1904.

Lancereaux. — *Sem. méd.*, 1892 et 1893.

Langlois et Charrin. — *Arch. Phys.*, 1892-1893.

Lannelongue. — *Bull. méd.*, 1890.

Lanz. — *Klin. med. Woch*, 1895.

Merklen. — *Ann. de dermat.*, 1881.

Morvan. — *Gaz. hebd. de méd. et chir.*, 1881.

Murray. — *Brit. med. journal*, 1891-1892-1896.

Notkine. — *Sem. méd.*, 1895.

Olive. — *Arch. gén. de méd.*, 1879.

Ord. — *Méd. chir. trans.*, 1878.

Pisenti. — *Centralblatt für die med. Wiss.*, Berlin, 1890.

Raymond et Roubinowitch. — *Soc. méd. Hôp.*, 1903.

Reverdin. — *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1881-1882.

Reiss. — *Klin Woch.*, 1886.

Roger et Charrin. — *C. R. Soc. Biologie*, 1894.
Sabrazès et Cabannes. — *Gaz. hebd. Paris*, 1896.
Schottin. — *Arch. für. Physiol.*, Heilk, 1853.
Sicard et Enriquez. — Les oxydations de l'organisme, 1902.
Stabel. — *Klin. Woch.*, 1896.
Thibierge — *Gaz. Hôp.*, 1891.
— *Soc. méd. Hôp.*, 1899.
Vermehren. — *Cent. med. Woch.*, 1894.
Virchow. — *Soc, méd. Berlin*, 1887-1888.
Voisin (Jules). —*Soc. méd. Hôp.*, 1894.
Weber. — *Sem. méd.*, 1895.
Wilson. — *Sem. méd.*, 1895.

## THÈSES

Blottière. — Th. Paris, 1896. — Boullenger. — Th. Paris, 1895. — Bourdenne. — Th. Paris, 1907. — Bréard. — Th. Paris, 1899. — Castagnol. — Th. Paris, 1895. — Derrien. — Th. Paris, 1892-1893. — Gaide. — Th. Bordeaux, 1895-1896. — Guiart. — Th. Paris, 1897. — Guillemonat. — Th. Paris, 1896. — Lépinois. — Th. Paris, 1899. — Mackew. — Th. Paris, 1883. — Pitre. — Th. Lyon, 1895. — Portier. — Th. Paris, 1898.

Imprim. des Facultés A. MICHALON, 10, rue de Vaugirard, Paris